

BAB 1

PENDAHULUAN

Piroteksikam merupakan obat NSAIDs (*Non steroidal anti-inflammatory drugs*) yang sudah digunakan secara luas sebagai obat pilihan pertama dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*, serta memiliki efek samping yang lebih sedikit (Panwar *et al.*, 2011). *Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit kronis (jangka panjang) yang menyebabkan nyeri, kekakuan, gerak dan fungsi dari banyak sendi bengkak dan juga terbatas. Peradangan kadang-kadang dapat mempengaruhi organ juga, misalnya, mata atau paru-paru (Ruderman and Tambar, 2012). Sedangkan *osteoarthritis* (OA) merupakan penyakit sendi yang paling sering pada usia menengah hingga orang tua. OA atau yang dapat diartikan sebagai "keausan" dari sendi, yang melibatkan tulang rawan, lapisan sendi, ligamen, dan tulang (Srikulmontree, 2012).

Penggunaan obat secara oral merupakan rute pemberian obat yang populer. Selain penggunaannya yang mudah dan praktis, rute pemberian secara oral juga mempunyai keterbatasan dari segi karakteristik fisika kimia bahan obat, yang dapat mempengaruhi efisiensi keberhasilan terapi. Salah satu sifat fisika kimia bahan obat yang berpengaruh dalam hal ini adalah kelarutan.

Pada pengklasifikasian menurut BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), piroteksikam termasuk dalam kelas II dimana memiliki permeabilitas yang baik tetapi memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Untuk obat-obat yang memiliki kelarutan yang kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat (Shargel dan Yu, 1988). Hal ini akan berpengaruh pada mula kerja obat (*onset of action*) yang lebih panjang.

Efek dari kelarutan obat yang rendah dalam air, menjadi permasalahan yang harus dapat di atasi dalam pengembangan obat di industri farmasi. Hal ini karena ada keterkaitan antara laju disolusi dan bioavailabilitas. Obat yang memiliki laju disolusi yang baik, diharapkan memiliki absorpsi yang baik sehingga akan memberikan bioavailabilitas yang baik pula.

Beberapa cara pernah dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas piroksikam dengan meningkatkan laju disolusi piroksikam seperti pengecilan ukuran partikel obat, meningkatkan keterbasahan dengan penambahan bahan pengisi hidrofilik dan surfaktan, dispersi solida, dan juga kompleksasi inklusi siklodekstrin (Saharan and Choudhury, 2012).

Selain memiliki kelarutan yang rendah dalam air, piroksikam juga memiliki dosis terapi yang kecil, yaitu 10 mg dan 20 mg. Dosis piroksikam yang kecil ini juga memerlukan perhatian khusus dalam pencampurannya untuk menghasilkan homogenitas yang baik. Salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air dan meningkatkan homogenitas obat yang memiliki dosis kecil adalah campuran interaktif. Campuran interaktif telah banyak diterapkan dalam industri farmasi untuk meningkatkan laju disolusi, meningkatkan homogenitas obat yang memiliki dosis kecil, mengubah karakteristik permukaan obat atau eksipien, dan juga berperan dalam pengembangan bentuk sediaan untuk tujuan sistem penghantaran transmukosal (Saharan *et al.*, 2008). Campuran interaktif dapat meningkatkan laju disolusi dengan menggunakan pembawa larut air.

Penerapan campuran interaktif meningkat dalam industri farmasi, yang melibatkan formulasi *fast dissolving drug* untuk penghantaran obat melalui sublingual, per oral dan intranasal. Formulasi dengan campuran interaktif ini sangat membantu untuk penghantaran obat-obatan yang membutuhkan mula kerja obat yang cepat (Saharan *et al.*, 2008). Campuran interaktif menggunakan bahan pembawa larut air, superdisintegran dan

surfaktan. Pembawa larut air dapat mempercepat keterbasahan ketika kontak dengan air. Superdisintegran memberikan disintegrasi yang lebih cepat daripada disintegran biasa, sehingga sediaan tablet dapat hancur dengan cepat melalui mekanisme tertentu. Sedangkan gugus polar dari surfaktan dapat bergabung dengan air, sehingga meningkatkan keterbasahan. Dengan penambahan bahan-bahan tersebut, maka akan membantu partikel obat yang tidak larut menjadi larut sehingga laju disolusi obat menjadi lebih cepat.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula campuran interaktif piroksikam menggunakan metode *factorial design*, dengan dua faktor yaitu jumlah laktosa sebagai pembawa larut air dan jumlah SSG (*Sodium Starch Glycolate*) sebagai superdisintegran. Berdasarkan *factorial design*, diperoleh 4 formula dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor jumlah laktosa, tingkat rendah yang digunakan adalah 150 gram dan tingkat tinggi adalah 200 gram. Untuk faktor jumlah SSG, tingkat rendahnya adalah 3 gram dan tingkat tingginya adalah 7,5 gram.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh jumlah laktosa sebagai pembawa larut air dan jumlah SSG sebagai superdisintegran serta interaksi keduanya terhadap sifat fisik granul pembawa, serta bagaimana rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang menggunakan laktosa sebagai pembawa larut air dan SSG sebagai superdisintegran terhadap peningkatan laju disolusi piroksikam.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah laktosa sebagai pembawa larut air dan jumlah SSG sebagai superdisintegran serta interaksi keduanya terhadap sifat fisik granul pembawa; serta mengetahui rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang menggunakan laktosa sebagai pembawa larut air dan SSG sebagai superdisintegran terhadap peningkatan laju disolusi piroksikam. Hasil uji laju

disolusi dari campuran interaktif akan dibandingkan dengan hasil disolusi campuran interaktif tanpa granul pembawa, granulasi basah dan kapsul merk dagang. Dengan dilakukannya penelitian ini, diharapkan dapat digunakan metode campuran campuran interaktif sebagai salah satu metode untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan meningkatkan homogenitas piroksikam yang memiliki dosis kecil sehingga dapat bermanfaat dalam pengembangan bentuk sediaan farmasi.

Hipotesis penelitian ini adalah jumlah laktosa sebagai pembawa larut air dan jumlah SSG sebagai superdisintegran serta pengaruh interaksi keduanya akan mempengaruhi sifat fisik granul pembawa; serta rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang menggunakan laktosa sebagai pembawa larut air dan SSG sebagai superdisintegran dapat diperoleh dengan menggunakan *factorial design*, yang akan menghasilkan peningkatan laju disolusi.